

Aus dem Institut de Médecine et de Chirurgie expérimentales, Université de Montréal, Montréal, Canada (Vorstand: Prof. Dr. HANS SELYE)

Über den Einfluß des Thyroxins auf das corticoidbedingte Hyalinosesyndrom

Von

HANS SELYE und PIERRE BOIS

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. Juni 1956)

Es ist jetzt bereits wohlbekannt, daß man mit hohen Dosen von Desoxycorticosteronacetat (DOCA) bei der Ratte ein eigenständiges Syndrom hervorrufen kann, welches hauptsächlich durch die Ablagerung von hyalinem Material in den Nierenkörperchen, in den Gefäßen und im Herzen charakterisiert ist. Einseitige Nephrektomie und die Verabreichung von 1% NaCl als Trinkflüssigkeit sensibilisiert oder „konditioniert“ die Ratten derartig, daß sie besonders leicht und schnell mit diesem sog. „Hyalinosesyndrom“ auf DOCA-Behandlung reagieren. Es konnte weiterhin festgestellt werden, daß Cortisolacetat (COLA) zwar die Speicherung von hyalinem Material und die sekundäre Ausbildung von Periarteriitis nodosa in den Gefäßen hemmt, aber gleichzeitig die durch DOCA ausgelösten Nierenveränderungen verstärkt. Bezuglich den der rheumatischen Myokarditis ähnlichen Herzveränderungen, die DOCA auslöst, hängt der Einfluß von COLA zum großen Teil von der Dosierung ab und ist zudem viel weniger regelmäßig. Im allgemeinen kann gesagt werden; wenn das Corticoidgemisch nur schwache Nierenveränderungen auslöst, hat COLA die Tendenz, die Herzveränderungen zu verhindern, während bei Anwesenheit von schweren Nierenveränderungen gewöhnlich das Gegenteil der Fall ist⁵.

Vor kurzem konnten wir nun zeigen, daß (bei der durch einseitige Nephrektomie und NaCl konditionierten Ratte) nach gleichzeitiger Behandlung mit COLA, DOCA und hohen Dosen von Thyroxin ganz besonders akute und schwere morphologische Veränderungen im Herzmuskel und in der Niere hervorgerufen werden. Gleichzeitig sahen wir bei diesen Tieren außerordentlich starke Flüssigkeitsansammlungen in Peritoneal- und Pleurahöhlen, sowie im subcutanen Bindegewebe, mit multiplen Blutungen in den verschiedensten Organen, besonders aber im Herzen, im Pankreas und im Gehirn. Selbst bei Tieren, bei denen keine Blutungen in der Gehirnsubstanz nachweisbar waren, fiel eine starke ödematóse Durchtränkung der Meningen und der Gehirnsubstanz auf, die wahrscheinlich für die oft gleichzeitig auftretenden Krampf-

zustände verantwortlich war⁶. Dieses, durch Kombinationsbehandlung mit Corticoiden und Thyroxin hervorgerufene außerordentlich akute und schwere Hyalinosesyndrom, ist anscheinend mit dem von MASSON¹ und PAGE und GLENDENING³ beschriebene „eklampsieartige Syndrom“ identisch, welches diese Autoren durch kombinierte Verabreichung von DOCA und Renin hervorgerufen haben.

Da neuerdings mehrere Autoren eine erhöhte Aldosteronausscheidung im Urin eklamptischer Frauen nachweisen konnten (Literatur bei SELYE und HEUSER⁷), verdient unseres Erachtens die Theorie, welche die klinische Eklampsie als eine Adoptionskrankheit mit erhöhter Mineralocorticoidbildung zu deuten sucht⁴, weiter untersucht zu werden. Im besonderen wollten wir feststellen, ob schon kleine Dosen von Thyroxin die durch Corticoide bedingte Hyalinose verstärken können. Gleichzeitig nahmen wir uns vor, die morphologischen Organveränderungen bei Ratten mit diesem akuten Hyalinosesyndrom genauer zu untersuchen.

Material und Methoden

Wir benutzten zu diesem Zwecke 50 weibliche Ratten des Sprague-Dawley-Stammes, die zu Versuchsbeginn ein durchschnittliches Körpergewicht von 103 g (97—107 g) hatten und in 5 Gruppen von je 10 Ratten unterteilt wurden.

Bei allen Tieren wurde am ersten Versuchstag die rechte Niere durch einen Lumbalschnitt unter Äthernarkose entfernt. Nach der Operation bekamen die Ratten ausschließlich „Purina-Fox Chow“ als Nahrung und 1% Natriumchloridlösung als Trinkflüssigkeit.

Die Corticoidbehandlung bestand in allen 5 Gruppen in einer täglichen Injektion von 500 µg COLA und 500 µg DOCA. Beide Steroide wurden in 0,2 cm³ Wasser als Mikrokristallsuspension subcutan einmal täglich verabreicht. Thyroxin wurde in den täglichen Dosen, die in Tabelle 1 bezeichnet sind, ebenfalls als Mikrokristallsuspension einmal täglich injiziert.

Als Indicator der Diurese wurde die tägliche Flüssigkeitsaufnahme der Tiere gemessen, während die Ansammlung von Ascites und Pleurafülligkeit am Versuchsschluß geschätzt wurde (Abstufung im Sinne von 0 bis 4).

Die Tiere wurden am 16. Versuchstage mit Chloroform getötet. Niere, Herz, Nebenniere und Milz wurden sofort nach Tötung der Ratten in Susalösung fixiert und gewogen. Die Organe wurden dann mit der PAS-Methode² gefärbt, da sich auf diese Weise die Ansammlungen von hyalinem Material besonders schön darstellen lassen.

Unsere Tabelle gibt die Durchschnittswerte unserer Messungen, wo angezeigt, zusammen mit dem Standardfehler.

Versuchsergebnisse

Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, hat die Behandlung in keiner der Gruppen das *Körpergewicht* signifikant verändert. Es muß jedoch in Betracht gezogen werden, daß alle mit Thyroxin behandelten Tiere — und besonders die in Gruppe V — mehr oder weniger starke Flüssigkeitsansammlungen in den großen Körperhöhlen und auch im subcutanen

Gewebe aufwiesen, so daß hier der wirkliche Körpergewichtsverlust wahrscheinlich viel größer war, als man aus den in der Tabelle angegebenen Gewichten schließen konnte (Abb. 1).

Die Niere war bei allen mit Thyroxin behandelten Tieren signifikant (gegenüber den nur mit Corticoiden injizierten) vergrößert. Histologisch waren bei den Kontrollratten der Gruppe I nur in manchen Glomeruli eine leichte Hyalinisierung und in wenigen Tubuli hyaline Zylinder zu sehen. Demgegenüber waren die Nieren aller vier mit Thyroxin behandelten Gruppen schwer verändert und wiesen die morphologischen Zeichen einer schweren, akuten malignen Nephrosklerose mit starker Hyalinisierung der Glomeruli und ausgedehnter Bildung von hyalinen Zylindern auf (Abb. 2 und 3). Die Abscheidung hyaliner Massen war auffälligerweise bei den Gruppen mit 10 oder 50 µg Thyroxin noch stärker ausgebildet, als bei denen, die 100 bzw. 500 µg bekamen. Hyaline Massen lagerten sich auch in den Wänden der größeren Venen des Nierenparenchys in Form jener kissenartigen Wülste ab,



Abb. 1

Abb. 1. Ratte aus Gruppe V, die gleichzeitig mit COLA, DOCA und hohen Dosen von Thyroxin behandelt wurde. Die Bauchgegend wurde rasiert, um die starke Anschwellung des Hinterkörpers, die durch Ascites und Subcutanödem bedingt wird, besser sichtbar zu machen

Tabelle 1. *Sensibilisierung durch Thyroxin für das akute Corticoidintoxikationsnephrektomiert. Sie bekamen während der ganzen 15tägigen Beobachtungszeit subcutan*

Gruppe	Thy- roxin (µg)	Körper- gewicht bei Versuchs- schluß (g)	Milz (mg)	Nieren		Herz	
				(mg)	Nephro- sklerose (0 bis 4)	(mg)	Myo- kardi- tis (0 bis 4)
I	—	97 ± 2,7	261 ± 11,8	1079 ± 38,9	1,0	463 ± 23,4	0,5
II	10	103 ± 3,5	375 ± 53,4	1409 ± 61,8	2,5	496 ± 26,0	1,0
III	50	101 ± 4,9	356 ± 25,5	1419 ± 43,6	2,8	605 ± 28,4	2,0
IV	100	100 ± 5,0	320 ± 25,7	1395 ± 59,3	2,0	525 ± 20,9	1,5
V*	500	91 ± 5,0	201 ± 32,5	1284 ± 67,5	2,0	527 ± 16,5	1,5

* Da in dieser Gruppe die Mortalität sehr stark war, geben wir in der Tabelle nur die Mittelwerte von 6 Tieren, von denen 3 während der letzten 2 Versuchstage spontan starben

die wir ja bereits wiederholt bei der hormonal bedingten Nephrosklerose beschrieben haben^{5,7,8} (Abb. 4 und 5).

Im *Herzmuskel* sieht man auch schon nach den kleinsten hier verabreichten Thyroxinmengen eine fast maximale Verstärkung der Hyalinose. Überall im Myokard, aber besonders in der Wand des rechten Ventrikels, befinden sich — oft subendokardial und meistens peripheriell gelagerte — hyaline Massen, die von Granulomzellen saumartig umfaßt werden. Diese verquollenen hyalinen Knötchen mit den sie

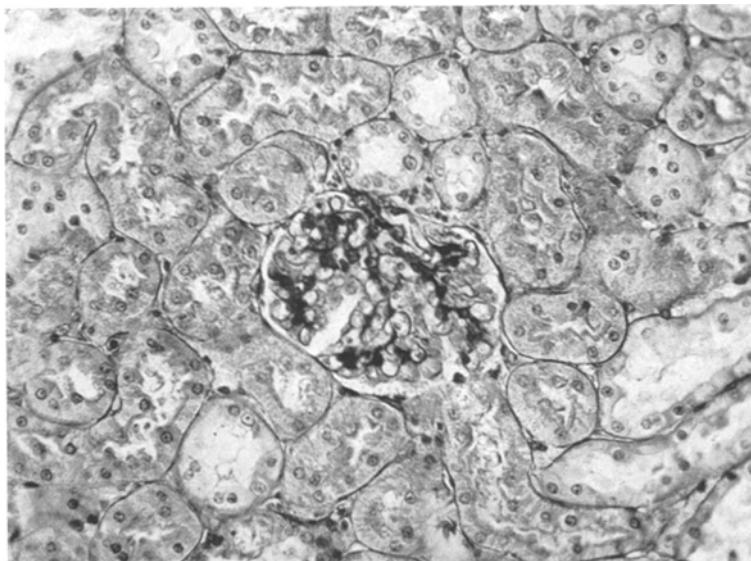


Abb. 2. Niere eines ausschließlich mit COLA und DOCA behandelten Tieres aus Gruppe I. Eine Hyalinisierung des Nierenkörperchens ist kaum nachweisbar und die meisten Tubuli sind normal (PAS, Vergrößerung 200mal)

syndrom der Ratte. (Die Tiere aller 5 Gruppen wurden zu Versuchsbeginn einseitig 1% NaCl als Trinkflüssigkeit und wurden täglich mit 500 µg COLA und 500 µg DOCA injiziert)

Nebennieren (mg)	Periarteri- tis mikro- skopisch (0 bis 4)	Pleural- flüssigkeit (0 bis 4)	Ascites (0 bis 4)	Sub- cutanees Ödem (0 bis 4)	Dijurese* (cm ³)	Mor- talität
17,9 ± 1,1	0	0	0	0	110 ± 4,8	0
27,7 ± 1,3	1	1,9	2,5	0 **	114 ± 3,2	0
24,7 ± 1,0	0,5	1,7	2,2	0,7	132 ± 5,5	0
26,5 ± 0,8	0,5	1,5	1,5	0,6	115 ± 4,8	20
25,6 ± 0,7	0,5	2,7	2,7	2,3	120 ± 7,7	70

* Mittelwert der letzten 10 Versuchstage

** Starkes Pankreasödem

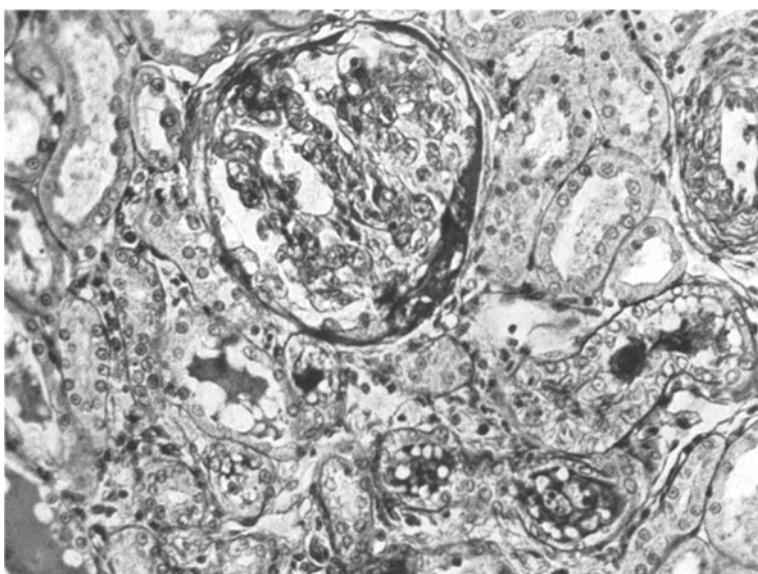


Abb. 3. Entsprechende Region in der Nierenrinde eines außer COLA und DOCA auch noch mit 10 µg Thyroxin behandelten Tieres aus Gruppe II. Die starke Anschwellung und Hyalinisation des Nierenkörperchens, sowohl wie die Bildung von hyalinen Zylindern in den Tubuli sind augenfällig (PAS, Vergrößerung 200mal)

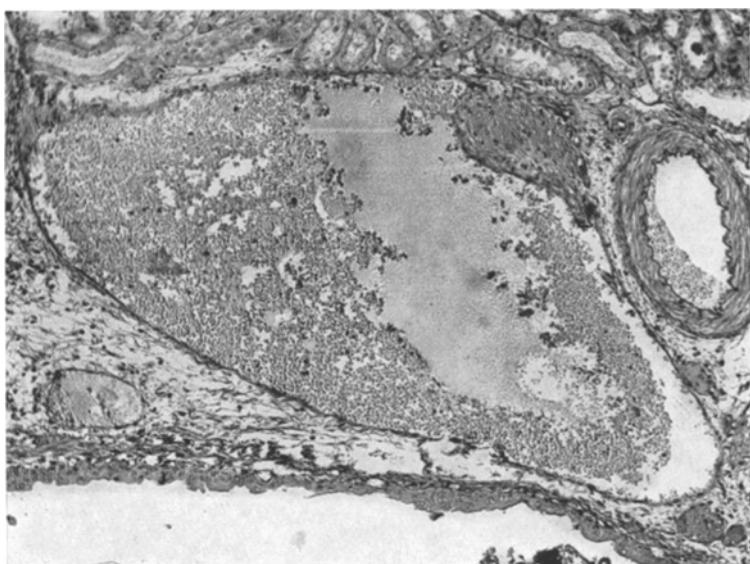


Abb. 4. Große Vene im Nierenbecken einer Ratte aus Gruppe V. Ein typisches, teilweise hyalinisiertes Venenkissen ist gerade oberhalb der Nierenarterie in der Venenwand zu sehen (PAS, Vergrößerung 75mal)

umgebenden gereizten Bindegewebelementen sind den ASCHOFFSchen Knötchen, die man beim akuten Gelenksrheumatismus des Menschen findet, außerordentlich ähnlich, obwohl mehrkernige Riesenzellen nur selten bei der Ratte vorkommen (Abb. 6 und 7).

Mit steigenden Dosen von Thyroxin wurde die Hyalinisierung weniger auffällig, während Muskelnekrosen und sekundäre fibröse

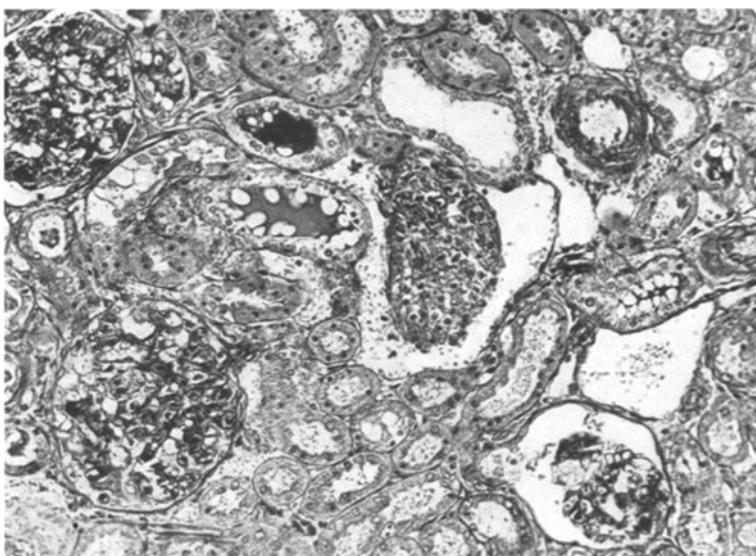


Abb. 5. Mehrere teilweise hyalinisierte Nierenkörperchen und durch hyaline Zylinder verstopfte Tubuli in der Rinde der in Abb. 4 illustrierten Niere. Im Zentrum des Gesichtsfeldes sieht man eine kleine Vene, mit einem sehr stark geschwollenen teilweise hyalinisierten und mit Granulomzellen infiltrierten Wandkissen (PAS, Vergrößerung 100mal)

Herde — die wohl Narben nach Absorption toter Muskelzellen darstellen — immer mehr in den Vordergrund traten (Abb. 8 und 9).

Im allgemeinen hat man den Eindruck, daß sowohl in der Niere, als auch im Herzen schon $10\text{ }\mu\text{g}$ Thyroxin genügen, um gegen Corticoide fast maximal zu sensibilisieren; jedoch überwiegt bei kleinen Dosen, die das Tier weniger schädigen, die Hyalinisierung, während bei hohen Dosen einfache Zellschädigung und Schwielenbildung im Vordergrund stehen.

Die Nebennieren zeigten bei den nicht mit Thyroxin behandelten Tieren die außerordentlich starke „komparatorische Rindenatrophie“, die ja für die Corticoidüberdosierung durchaus charakteristisch ist, und mit einer stärkeren Reduktion des Gesamtgewichtes der Nebenniere einhergeht. Schon $10\text{ }\mu\text{g}$ Thyroxin genügen, um diese komparatorische Atrophie höchst signifikant zu blockieren, aber selbst $500\text{ }\mu\text{g}$ erhöhen das Nebennierengewicht nicht stärker.

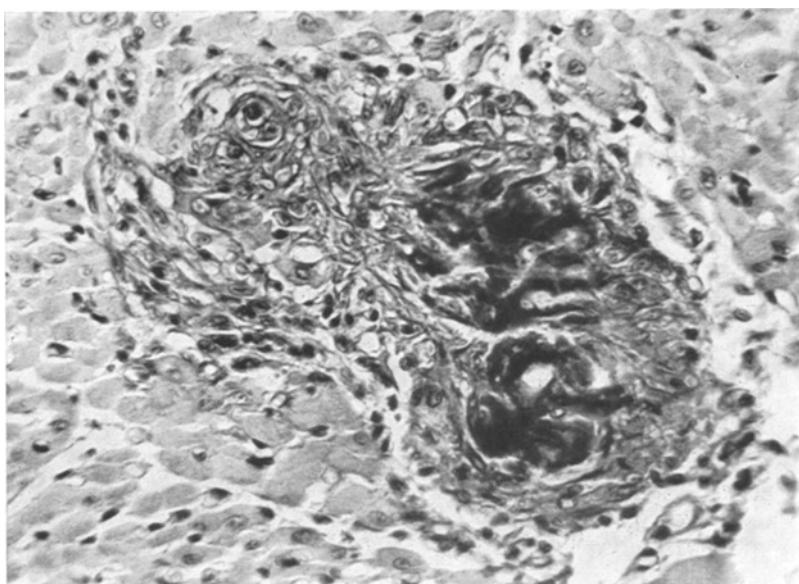


Abb. 6. Aschoff-knötchenartiges Gebilde im Herzmuskel einer Ratte aus Gruppe II, die außer mit Corticoiden nur mit 10 µg Thyroxin je Tag behandelt wurde. Im Zentrum des Knötchens sieht man homogene, hyaline mit PAS gefärbte Massen, die durch proliferierende Granulomzellen umsäumt sind (PAS, Vergrößerung 400mal)

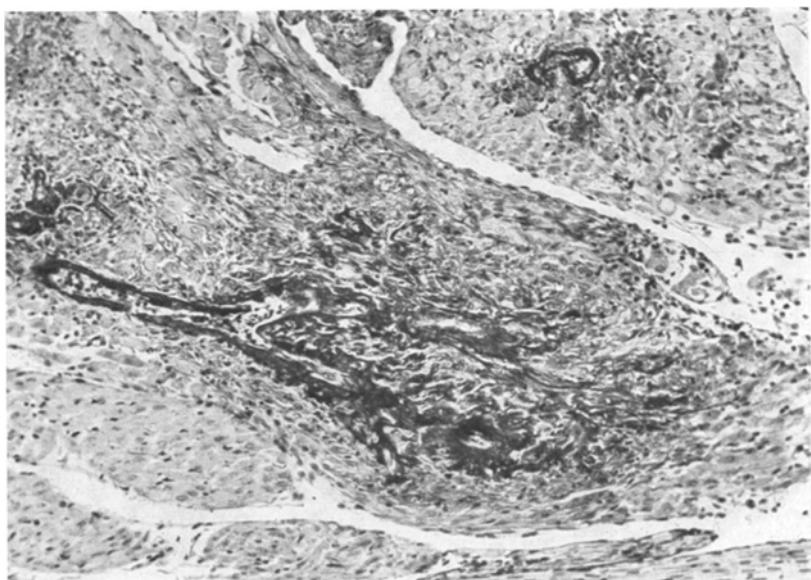


Abb. 7. Weitgehende Hyalinisierung einer Herzmuskelpapille (besonders rund um die Zweiteilung einer Arteriole). Typische Periarteriitis nodosa des Myokards bei einer anderen Ratte aus Gruppe II (PAS, Vergrößerung 100mal)

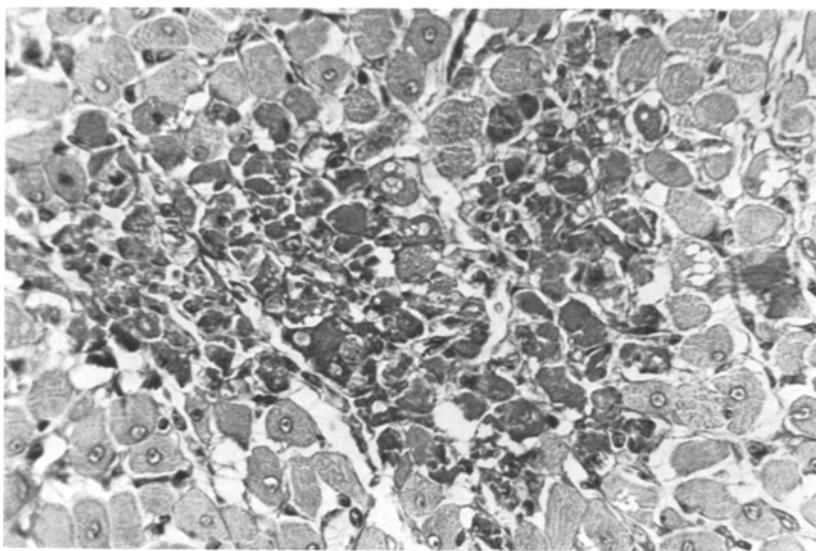


Abb. 8. Einfache Nekrose von Herzmuskelbündel im Myokard einer Ratte aus Gruppe V
(PAS, Vergrößerung 400mal)

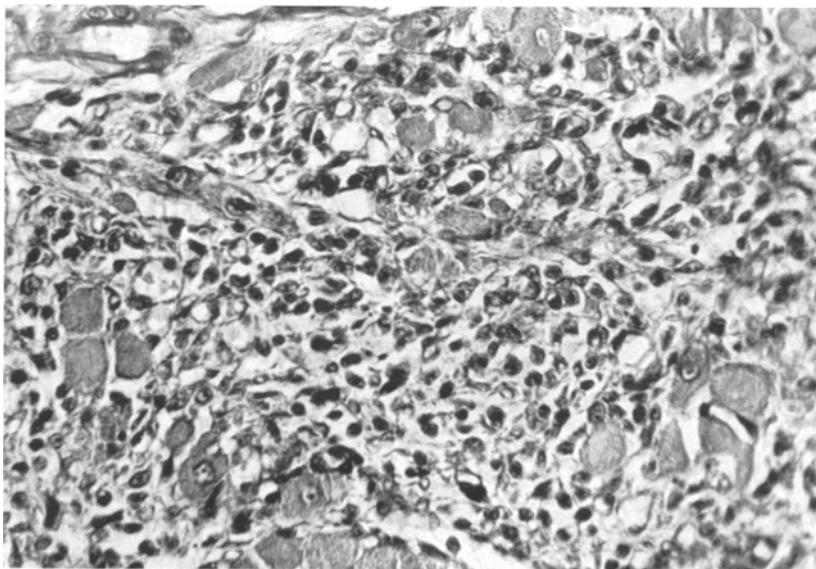


Abb. 9. Beginn einer einfachen Schwielenbildung nach teilweiser Absorption von nekrotischen Muskelbündeln — ohne Hyalinisation — in einer anderen Region des in Abb. 8 dargestellten Herzmuskels (PAS, Vergrößerung 400mal)

Die *Milz* war bei den nur mit Corticoiden behandelten Ratten stark atrophisch. Wie bekannt rufen Glucocorticoide eine Involution der

lymphatischen Organe und der Milz hervor. Diese antilymphatische Wirkung kann durch gleichzeitige Verabreichung von DOCA nur dann verhindert werden, wenn beide Corticoide in kleinen Dosen verabreicht werden. Wenn, wie dies hier der Fall war, 500 µg COLA und ebensoviel DOCA je Ratte täglich verabreicht werden, so überwiegt die antilymphatische (und antiphlogistische) Wirkung gegenüber der prolymphati-

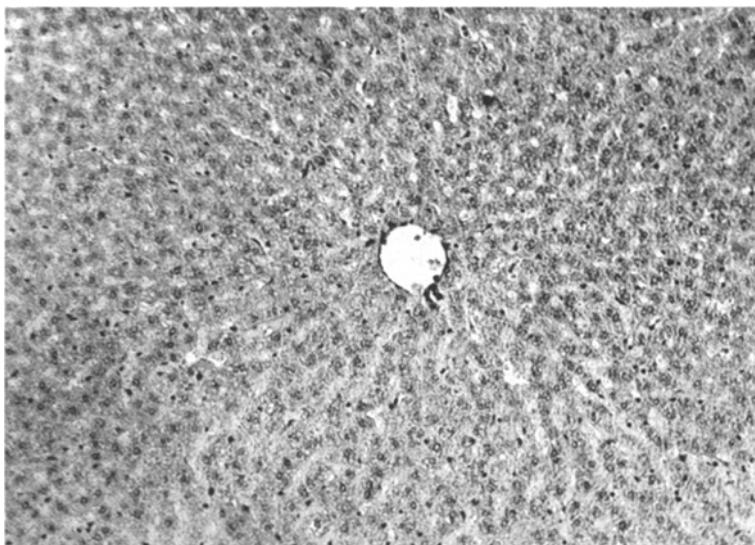


Abb. 10. Normal aussehendes Leberläppchen eines nur mit Corticoiden behandelten Kontrolltieres aus Gruppe I (PAS, Vergrößerung 100mal)

schen (und prophlogistischen) im Sinne des „Gesetzes der sich kreuzenden Dosis — Effektkurven“⁷.

Wie schon anderweitig auseinandergesetzt wurde, ruft eine Lösung, die gleiche Mengen von COLA und DOCA enthält, in großen Dosen verabreicht, COLA-artige Veränderungen (Katabolismus, Involution der lymphatischen Organe, Entzündungshemmung) hervor, während kleine Dosen derselben Lösung umgekehrt wirken. Dies wurde dadurch erklärt, daß die DOCA-Wirkung sehr schnell bis zu einem Plateau ansteigt und darüber hinaus ein weiteres Erhöhen der Dosis den Effekt nicht mehr verstärkt. Die COLA-Aktivitätskurve hingegen steigt viel langsamer an, aber sie erreicht ihr Maximum erst, nachdem sie die Aktivitätskurve des DOCA durchkreuzt und weit überschritten hat. Es ist folglich verständlich, daß bei den hier verabreichten hohen Dosen der beiden Hormone, die milzatrophiehervorruende COLA-Wirkung im Vordergrund stand.

Andernteils ist aus unserer Tabelle auch ersichtlich, daß schon kleine Dosen von Thyroxin die Milz gegen diese Art von Atrophie weitgehend schützen konnten. Große Dosen von Schilddrüsenhormon waren in dieser Beziehung weniger wirksam, anscheinend weil sie das

Tier viel stärker schädigten und allgemeine Gewebeinschmelzung hervorriefen.

In der *Leber* fiel besonders eine starke venöse Stauung auf, die die Parenchymzellen oft stark komprimierte (Abb. 10 und 11). In manchen Fällen waren auch kleine Nekroseherde im Parenchym zu sehen.

Periarteriitis nodosa-artige Veränderungen sahen wir nur mikroskopisch (besonders im Pankreas), aber wiederum bei allen mit Thyroxin

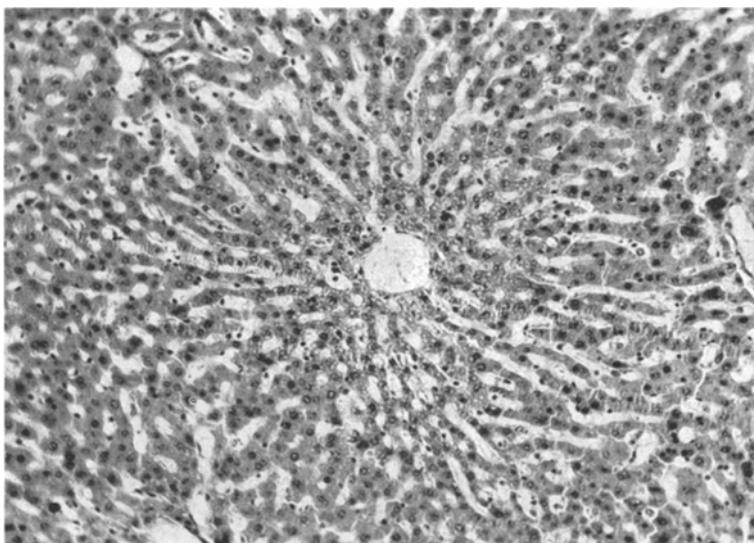


Abb. 11. Starke venöse Stauung in einem Leberläppchen einer mit den höchsten Dosen Thyroxin behandelten Ratte von Gruppe V (PAS, Vergrößerung 100mal)

behandelten Tieren, unabhängig von der Dosierung. Bei nur mit Corticoiden injizierten Kontrolltieren traten solche Blutgefäßveränderungen nicht auf, was ja angesichts der antiphlogistischen Wirkung von COLA zu erwarten war. Anscheinend sind schon kleine Dosen von Thyroxin imstande, die prophlogistische Wirkung von DOCA in dieser Beziehung zu unterstützen und den antiphlogistischen Effekt von COLA zu unterdrücken.

Flüssigkeitsansammlungen im Peritoneum, in der Pleura und im subcutanen Gewebe fanden wir bei keinem der nur mit Corticoiden behandelten Kontrollen. Bei den mit 10 µg Thyroxin behandelten Tieren waren derartige Wasseransammlungen auch nur spurenweise (besonders in Form von Pankreasödem) vorhanden, während nach Verabreichung von 50 µg oder mehr Thyroxin immer sehr starke Wasserretentionen in den Geweben und Körperhöhlen zu sehen waren.

Eine starke *Polurie* stellte sich bei allen Tieren ein. Der tägliche Wasserumsatz übertraf sogar in den meisten Gruppen das Gesamtgewicht der Tiere. Merkwürdigerweise war gerade bei den mit der höchsten Dosis Thyroxin behandelten Tieren (die auch die stärkste Wassersammlung in den Geweben aufwiesen) die Diurese weniger gesteigert, als bei jenen, die kleine Dosen von Schilddrüsenhormonen bekamen.

Die Mortalität schien jedoch von der Thyroxindosis abhängig zu sein. Nur in den zwei Gruppen, die die höchsten Dosen von Thyroxin bekamen, starben Tiere während des Versuches. Es sei hinzugefügt, daß bei diesen zwei Gruppen der Katabolismus (Involution der Leber, Milz, Muskeln, Knochen usw. durch bloße Inspektion der Organe bei der Autopsie beurteilt) auch am stärksten ausgebildet war, obwohl — wie wir ja schon hervorhoben — das Gewicht der Tiere am Ende des Versuches nicht signifikant unter das der Kontrolle fiel, weil starke Wassersammlungen die Gewebeinschmelzung maskierten.

Besprechung der Versuchsergebnisse

Diese Versuchsergebnisse zeigen, daß verhältnismäßig kleine Dosen von Thyroxin die charakteristischen, pathologisch anatomischen Veränderungen einer gleichzeitigen Gluco- und Mineralocorticoidüberdosierung intensiv verstärken. Es bleibe dahingestellt, ob das Krankheitsbild, welches sich unter dem Einfluß von COLA, DOCA und Thyroxin bei der Ratte hervorrufen läßt, mit der Eklampsie der Frau verglichen werden kann. Dieses experimentelle Krankheitsbild geht jedoch mit einer starken Hyalinisation der Nierenglomeruli, der Blutgefäße und des Herzmuskels einher. Es sei hinzugefügt, daß bei vielen unserer Tiere Hemorrhagien, besonders im Pankreas und im Herzmuskel, zu sehen waren — anscheinend als Folge der Hyalinisation von Blutgefäßen. Die Herzhypertrophie ist wahrscheinlich die Folgeerscheinung einer Blutdrucksteigerung, die ja bekanntlich auch schon ohne Thyroxinmedikation durch DOCA hervorgerufen wird. Außerdem fanden wir oft Hemorrhagien und Ödem im Gehirn. Diese Veränderungen führten häufig zu schweren Krampfanfällen. Die starke Sensibilisation durch Natriumchlorid, die Akkumulation von großen Flüssigkeitsmengen in Pleura, Peritoneum und subcutanem Gewebe sind auch Krankheitsscheinungen, die an die Eklampsie erinnern.

Wir haben derzeit keine Ursache bei Eklampsie eine erhöhte Schilddrüsenhormonproduktion zu vermuten. Übrigens hat ja MASSON¹ gezeigt, daß Renin auch das Corticoidüberdosierungssyndrom in diese „eklampsieartige“ Form umändern kann. Anscheinend gibt es verschiedene Agentien, die in Kombination mit Corticoidüberdosierung das akute „eklampsieartige Syndrom“ hervorrufen können. Vielleicht ist die bei der Frau jetzt schon mit Sicherheit nachgewiesene Erhöhung der Aldo-

steronproduktion (oder wenigstens der Aldosteronausscheidung im Urin) ein DOCA-artiger Faktor, der für die Entwicklung der Eklampsie wenigstens ein predisponierendes Element darstellt. Außer dem absoluten Hypermineralocorticoidismus gibt es jedoch wahrscheinlich noch andere Stoffwechselvorgänge, die die Entwicklung dieses Krankheitsbildes im Sinne einer Konditionierung fördern und anscheinend können sowohl Thyroxin, als auch Renin in diesem Sinne wirken. Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob Renin und Thyroxin in dieser Beziehung durch einen, beiden Substanzen gemeinsamen Stoffwechseleffekt, oder ganz unabhängig auf das Corticoidintoxikationssyndrom einwirken.

Zusammenfassung

Es wird gezeigt, daß bei der für Mineralcorticoidwirkungen konditionierten Ratte (einseitige Nephrektomie und NaCl-reiche Nahrung), das normalerweise mit DOCA auslösbarer Hyalinosesyndrom durch gleichzeitige Verabreichung von COLA weitgehend modifiziert wird. Im besonderen unterdrückt das Glucocorticoid zum großen Teil die Ausbildung von makroskopisch sichtbarer Periarteriitis nodosa in den Mesenterial- und Pankreasarterien. Dies steht im Einklang mit früheren Versuchen, in denen gezeigt wurde, daß die durch DOCA hervorgerufene Erhöhung der Entzündungsbereitschaft im allgemeinen (nachweisbar z. B. am Granulomebeuteltest, dem Eiweißödemtest oder dem Formalinarthritistest bei der Ratte) durch COLA aufgehoben werden kann. Anderseits werden die mit DOCA erzeugten Nierenveränderungen (akute maligne Nephrosklerose mit Hyalinisierung der Glomeruli und der Nierenarteriolen) durch gleichzeitige COLA-Verabreichung noch verstärkt.

Wenn nun bei derartigen mit COLA und DOCA behandelten Ratten gleichzeitig Thyroxin verabreicht wird, so bildet sich ein ganz besonders akutes, mit starker Wasserretention einhergehendes, allgemeines Hyalinisationssyndrom aus, das der Eklampsie der Frau nicht unähnlich ist (multiple Blutungen, zentralnervöse Erregung mit Krampfanfällen, große Empfindlichkeit gegenüber Natriumchlorid). Auffälligerweise sind schon kleine Mengen von Thyroxin imstande, die Corticoidüberdosierung in diesem Sinne zu fördern, und selbst sehr hohe Dosen von Schilddrüsenhormon sind in dieser Beziehung nur wenig stärker wirksam.

Gleichzeitig mit den Nierenveränderungen bildet sich bei den mit Corticoiden und Thyroxin gemeinsam behandelten Tieren auch eine starke Herzhypertrophie aus, oft mit hyalinisierten, Aschoff-knötchenartigen Granulomen, Nekrosen und Schwielen im Myokard. Auch in dieser Beziehung sind relativ kleine Dosen von Thyroxin schon nahezu maximal wirksam.

Die durch gleichzeitige Gluco- und Mineralocorticoidbehandlung hervorgerufene „komparatorische Nebennierenatrophie“ wird unter unseren Versuchsbedingungen schon mit 10 µg Thyroxin je Tag ebenso stark wie mit 500 µg verhindert.

In der Leber der gleichzeitig mit COLA, DOCA und Thyroxin behandelten Ratte fand sich vor allem eine außerordentliche venöse Stauung, oft mit kleinen Nekrosen im Leberparenchym. Im Pankreas waren nur sehr leichte arteritische Veränderungen zu sehen, die jedoch oft mit starkem Ödem (manchmal auch mit Rundzelleninfiltration) des Stomas einhergingen und gelegentlich zu starken Blutungen führten. Die Milz, die bei den nur mit COLA und DOCA behandelten Ratten stark atrophisch war, wurde durch kleine Thyroxingaben gegen die corticoidbedingte Involution weitgehend geschützt.

Im allgemeinen geht aus diesen Versuchen hervor, daß, bei der durch einseitige Nephrektomie und NaCl konditionierten Ratte, gleichzeitige Behandlung mit Mineralo- und Glucocorticoiden ein vor allem durch Nierenschädigungen gekennzeichnetes Hyalinosesyndrom hervorruft. Wenn außer diesen Steroiden nun auch nur kleine Dosen von Thyroxin verabreicht werden, so entsteht ein höchst akutes eklampsieartiges Krankheitsbild mit starker Wasserretention und multiplen Blutungen. Höhere Dosen von Thyroxin wirken unter diesen Versuchsbedingungen bei den meisten Tieren binnen 2 Wochen tödlich.

Diese Versuche wurden zum Teil mit Hilfe der „Gustavus and Luise Pfeiffer Research Foundation“ und der „Warner Chilcott Laboratories“ ausgeführt. Desoxycorticosteronacetat („Cortate“) wurde durch die „Schering Corporation“ zur Verfügung gestellt.

Literatur

¹ MASSON, G. M. S.: Atti Soc. lomb. sci. med. e biol. **9**, 348 (1954). — ² McMANUS, J. F. A.: Amer. J. Path. **24**, 643 (1948). — ³ PAGE, E. W., and M. B. GLENDENING: Amer. J. Obstetr. **69**, 666 (1955). — ⁴ SELYE, H. (1) J. Clin. Endocrin. **6**, 117 (1946). — ⁵ SELYE, H. (2): Stress (1950). First Annual Report on Stress (1951). Montreal: Acta Inc., Med. Publ. — ⁶ SELYE, H., and P. BOIS: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **92**, 164 (1956). — ⁷ SELYE, H., and G. HEUSER: Fourth Annual Report on Stress (1954). Montreal: Acta Inc., Med. Publ. — ⁸ SELYE, H., and A. HORAVA: Second Annual Report on Stress (1952). Montreal: Acta Inc., Med. Publ.

Professor Dr. HANS SELYE, Institut de Médecine et de Chirurgie expérimentales,
Université de Montréal, Montréal/Canada, Case postale 6128